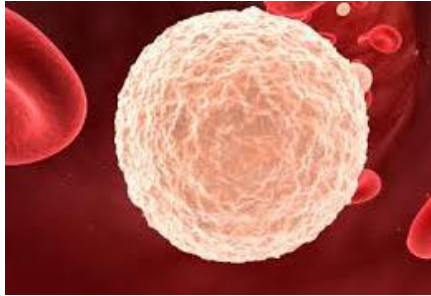


MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Vânia Almeida

Unidade de Neurologia, Hospital de Vila Franca de Xira

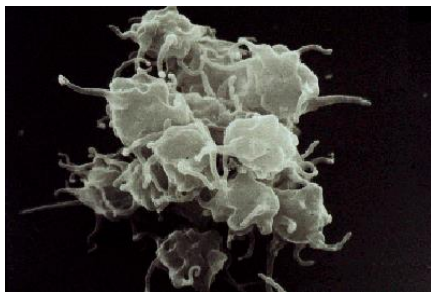
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS



- Leucémias/Linfomas
- Doenças linfoproliferativas malignas
- Gamopatias monoclonais



- Anemias nutricionais
- Anemias não nutricionais



- Alteração da coagulação

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Neoplasia hematopoéticas com origem em células imunes em diferentes estádios de diferenciação

TABLE 97-3 WHO Classification of Lymphoid Malignancies

<i>B Cell</i>	<i>T Cell</i>	<i>Hodgkin's Disease</i>
Precursor B cell neoplasm Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B cell acute lymphoblastic leukemia)	Precursor T cell neoplasm Precursor T lymphoblastic lymphoma/leukemia (precursor T cell acute lymphoblastic leukemia)	Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease
Mature (peripheral) B cell neoplasms B cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Mature (peripheral) T cell neoplasms T cell prolymphocytic leukemia	Classic Hodgkin's disease
B cell prolymphocytic leukemia	T cell granular lymphocytic leukemia	Nodular sclerosis Hodgkin's disease
Lymphoplasmacytic lymphoma	Aggressive NK cell leukemia	Lymphocyte-rich classic Hodgkin's disease
Splenic marginal zone B cell lymphoma (\pm villous lymphocytes)	Adult T cell lymphoma/leukemia (HTLV-1+)	Mixed-cellularity Hodgkin's disease
Hairy cell leukemia	Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease
Plasma cell myeloma/plasmacytoma	Enteropathy-type T cell lymphoma	
Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type	Hepatosplenic $\gamma\delta$ T cell lymphoma	
Mantle cell lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma	
Follicular lymphoma	Mycosis fungoides/Sézary syndrome	
Nodal marginal zone B cell lymphoma (\pm monocytoid B cells)	Anaplastic large cell lymphoma, primary cutaneous type	
Diffuse large B cell lymphoma	Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)	
Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia	Angioimmunoblastic T cell lymphoma	
	Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type	

Morfologia

Características clínicas

Características genéticas

Imunofenótipo

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

- 1. Compressão ou infiltração directa por células neoplásicas**
- 2. Mecanismos paraneoplásicos**
- 3. Efeitos adversos do tratamento**
- 4. Complicações infecciosas ou metabólicas**

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

1. Compressão ou infiltração directa por células neoplásicas

- Extensão loco-regional
- Invasão leptomeníngea (5-10% dos linfomas)
 - Pares cranianos:
 - N. oculomotores
 - N. facial
 - N. óptico
 - N. auditivo
 - Raízes inferiores

Alto risco

- Leucémia linfoblástica aguda
 - Linfoma linfoblástico
 - Linfoma de Burkitt
- Deve ser feito TT profiláctico

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

- 1. Compressão ou infiltração directa por células neoplásicas**
 - Extensão loco-regional
 - Invasão leptomeníngea
 - Neurolinfomatose

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

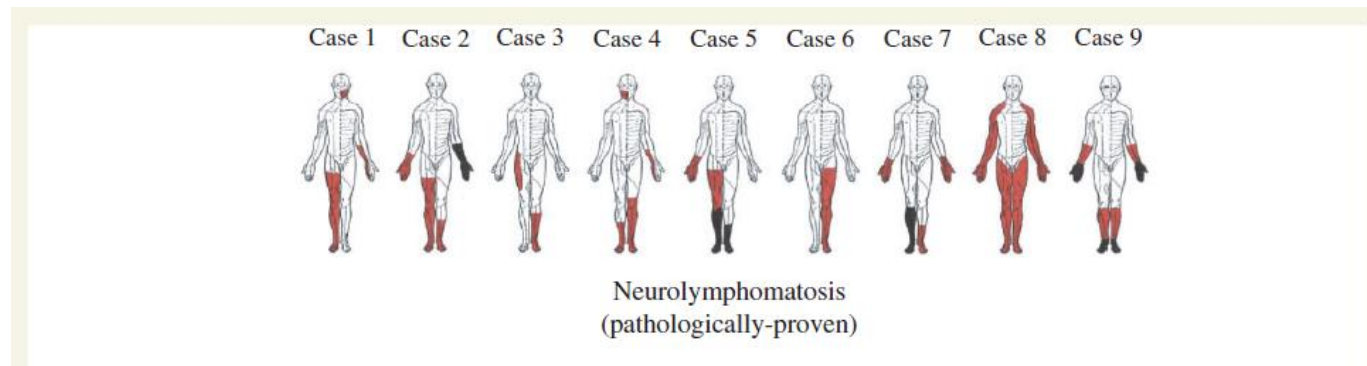
Neurolinfomatose

- Infiltração linfomatosa maligna nos nervos periféricos
- >90% LNH células B
(Linfoma de grandes células B difuso, linfoma folicular)
- Qualquer fase da doença
- NL primária - Linfoma primário de nervo periférico (N15)
- > ♂, idade média 55 a
- Cerca 50% responde ao TT, 26% doença estabiliza
- Sobrevivência média 10-15 m

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Neurolinfomatose

- Mononeuropatia
- Mononeuropatia múltipla
- Polirradiculopatia
- Síndrome cauda equina
- SGB ou CIDP
- Evolução subaguda ou crónica
- Dor



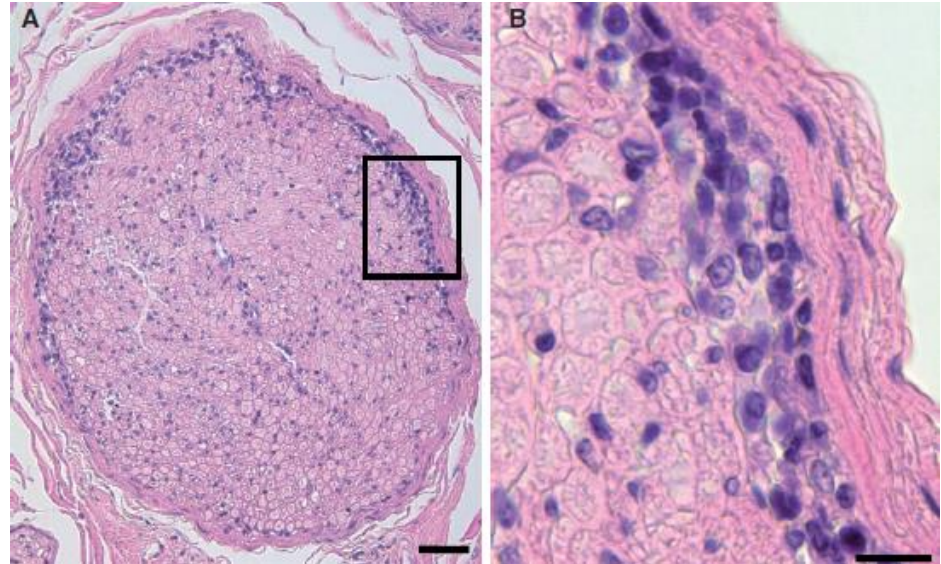
Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, *et al.* Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013;136:2563-78.

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Neurolinfomatose

Diagnóstico histológico

Infiltração no perinervo
com extensão ao endovervo



Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, *et al.* Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013;136:2563-78.

Biópsia
Autópsia



Alteração exames de imagem

+

Linfoma SNC ou sistêmico conhecido

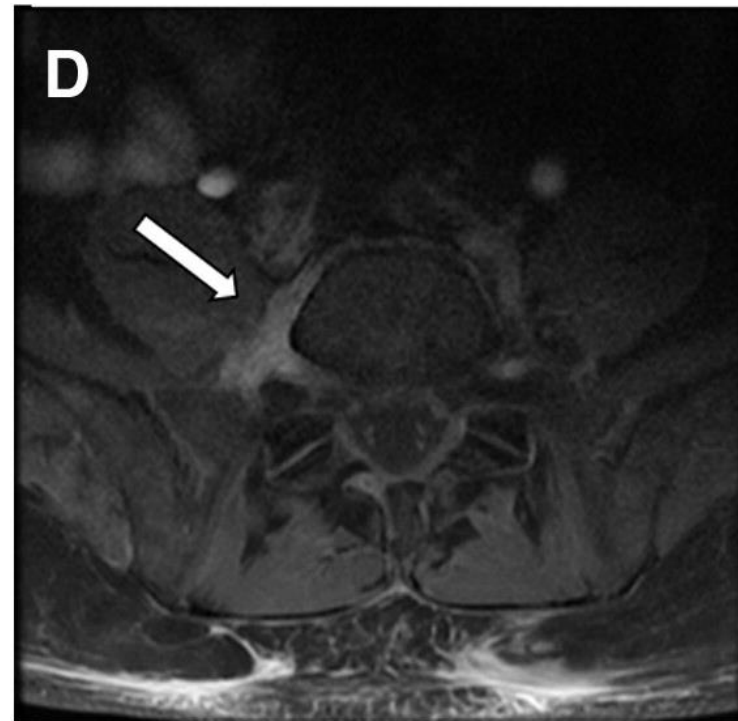
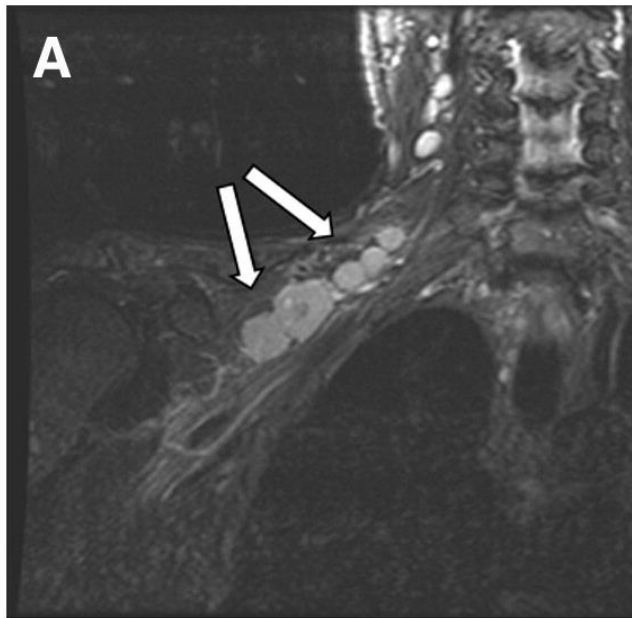
SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Neurolinfomatose

- ↑ LDH: sugere doença linfoproliferativa
- EMG: Alt axonais e desmielinizantes (ddx com CIDP)
- LCR: pleocitose, citologia positiva
- RM: espessamento do nervo, captação de contraste
- FDG-PET
- Biópsia de nervo (dirigida pelo EMG e/ou RM)

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

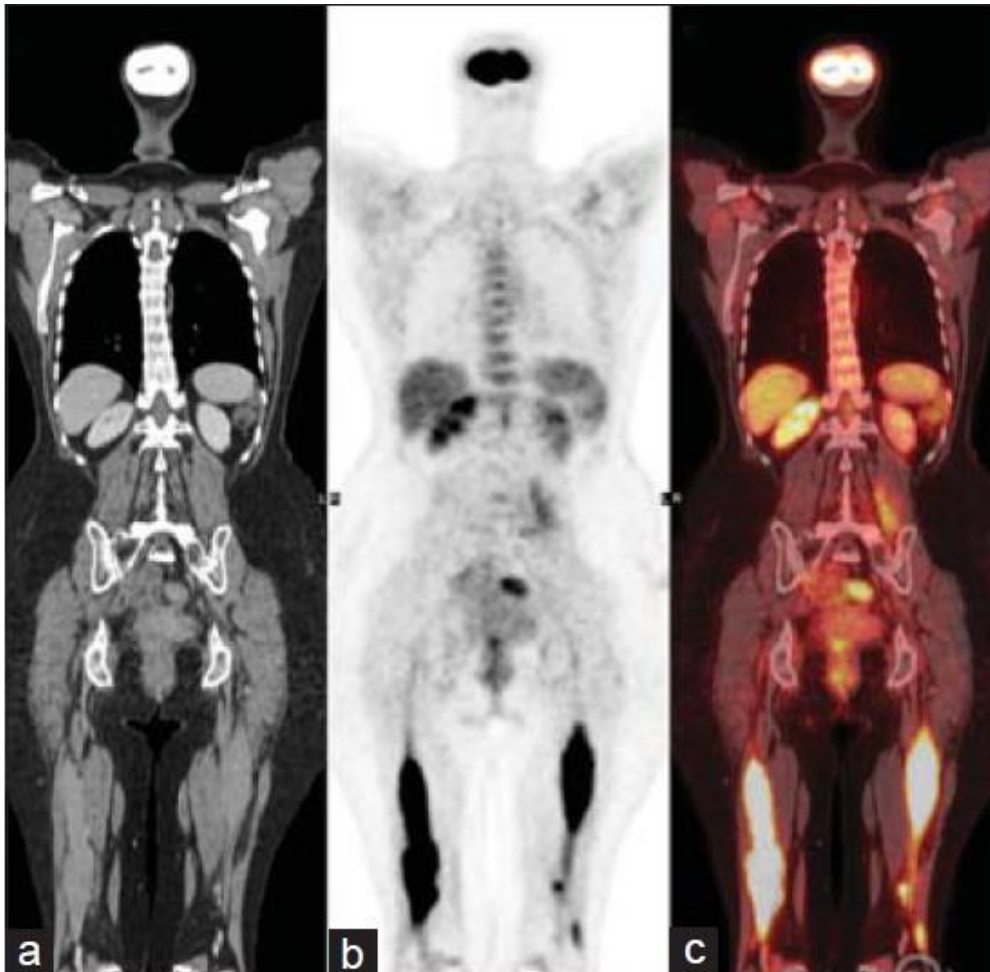
Neurolinfomatose



Shah HJ, Lele VR, Keraliya AR, Aland PS. Peripheral nerves and muscles involvement by non-Hodgkin's lymphoma seen on FDG PET/CT scan. Neurol India. 2014;62:83-5

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Neurolinfomatose



Shah HJ, Lele VR, Keraliya AR, Aland PS. Peripheral nerves and muscles involvement by non-Hodgkin's lymphoma seen on FDG PET/CT scan. Neurol India. 2014;62:83-5

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

1. Infiltração directa por células neoplásicas

- Extensão loco-regional
- Invasão leptomeníngea
- Neurolinfomatose

2. Mecanismos paraneoplásicos

- < 1% dos casos com neoplasias
- Pode anteceder em meses ou anos o diagnóstico de tumor

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Síndromas paraneoplásicos

	Antibody/gammopathy	Tumour	Cancer frequency
LMND	Hu No AB	SCLC NHML, ST	.. 1.5–5% (NHML) ⁷¹
Sensory neuropathy	Hu No AB	SCLC ST, HD	75–80% ⁴⁹ Rare
Peripheral neuropathy			
Distal sensory neuropathy	No AB	ST, HD ⁴⁴	Rare
Sensorimotor neuropathy	No AB CV2	ST, NHML SCLC, thymoma	Rare 80% ^{57,58}
Neuromyotonia	VGKC	Thymoma, SCLC, HD	24% ⁶⁷
GBS	No AB	HD, ST	2% ⁷⁵
CIDP	No AB Ganglioside	NHML, ST Melanoma	Rare Rare
Mononeuritis multiplex, vasculitis	Hu No AB	SCLC NHML, ST	Rare 5–14% ⁷³
Brachial plexopathy	No AB	HD ⁴⁴	Rare
Autonomic neuropathy			
Digestive pseudo-obstruction, cardiovascular, other	Hu, CV2, ganglionic AB No AB	SCLC SCLC and other ST
Neuromuscular junction			
LEMS	VGCC	SCLC	60%
Neuropathy with malignant MG			25% of all MG
Sensory>motor distal	Light chain amyloidosis IgM reacting with MAG	Multiple myeloma Waldenström's disease	
Motor	IgM reacting with GM1	Waldenström's disease	
Mononeuritis multiplex	IgG-M cryoglobulinaemia	NHML	
POEMS syndrome	IgG-A	Osteosclerotic myeloma	

Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75–86.

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

1. Infiltração directa por células neoplásicas
 - Extensão loco-regional
 - Invasão leptomeníngea
 - Infiltração do nervo - Neurolinfomatose
2. Mecanismos paraneoplásicos
3. **Efeitos adversos do tratamento**

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Quimioterapia

Neuropatia dose dependente na maioria dos casos

- Antigos: Alcalóides da vinca, taxanos, análogos da platina, suramina, talidomida
- Recentes: Bortezomib
- Mais neurotóxicos: Vincristina, cisplatina, paclitaxel e talidomida

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Drugs	Pathophysiology	Cumulative toxic dose	Neuropathy	Frequency	Installation	Evolution	Electrophysiology
Vinca alkaloids							
Vincristine Vindesine Vinblastine Vinorelbine	Inhibition of microtubule assembly Axonal transport	> 30–50 mg	Sensory>motor painful LDN Cranial nerves (oculomotor, facial, trigeminal, recurrent) Optic neuropathy Autonomic neuropathy (especially paralytic ileus)	Sensory +++ Motor + Cranial + Autonomic +++	Acute Chronic	Recovery or improvement After effect	ENMG: axonal distal neuropathy
Taxanes							
Paclitaxel Docetaxel	Promotion of microtubule assembly Axonal transport	> 175–200 mg/m ²	Sensory>motor painful LDN Facial nerve palsy Autonomic dysfunction	Sensory +++ Motor ++ Autonomic +	Acute	Recovery or improvement	ENMG: axonal distal neuropathy
Platinum analogues							
Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	Inhibition of protein synthesis DRG apoptosis Axonal transport Nerve hyperexcitability Anti-angiogenesis	> 300 mg/m ² (cis/oxaliplatin) 400 mg/m ² (carboplatin)	SNN (with all) Acute transient sensory neuropathy and neuromyotonia (with oxaliplatin)	Sensory +++ Autonomic +	Acute Subacute	Improvement After effect	ENMG: axonal sensory neuropathy, SEP: ganglionopathy
Suramin	Inhibition of growth factors Glycolipid lysosomal inclusion in DRG	> 350 µg/mL max plasma level	GBS-like neuropathy Sensorimotor LDN	Sensory +++ Motor ++		Improvement After effect	ENMG: demyelinating polyneuropathy with conduction blocs Axonal distal neuropathy
Thalidomide	Inhibition of NGF transcription factors Immunomodulation. Anti-angiogenesis	50 mg/day	Sensory painful LDN SNN Rare sensorimotor neuropathy	Sensory +++	Chronic	Recovery or improvement	ENMG: axonal sensory neuropathy SEP: ganglionopathy
Bortezomib	Proteasome inhibition	Unknown	Sensory LDN Sensorimotor LDN Mononeuropathy multiplex Demyelinating neuropathy	Sensory +++ Motor ++	Subacute	Recovery or improvement	ENMG: mainly axonal sensory/motor neuropathy
Epothilones	Promotion of microtubule assembly	Unknown	Sensory neuropathy				

Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. Lancet Neurol 2007; 6: 75–86.

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Radioterapia

- Pelo menos 90 dias após o fim do TT (mediana 1-4 anos, mas pode ir até 30 anos)

Lesão nervo transitória inicial devido a edema e desmielinização

Lesão tardia e permanente devido fibrose do tecido conjuntivo, esclerose vasos sanguíneos (mutação DNA)

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Transplante alogénico de MO e células estaminais

- Complicações neuromusculares em 64% dos sobreviventes a longo prazo
- GVHD
 - Polimiosite 2–3%
 - Neuropatias (GBS, CIDP, PNP axonal)
 - Miastenia gravis
 - Caibras (16%)

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Transplante de MO e células estaminais

Muscle Nerve 28: 733-736, 2003

ACUTE NEUROPATHIES AFTER PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AND BONE MARROW TRANSPLANTATION

ALEJANDRO A. RABINSTEIN, MD,¹ ANGELA DISPENZIERI, MD,² IVANA N. MICALLEF, MD,²
DAVID J. INWARDS, MD,² MARK R. LITZOW, MD,² and EELCO F. M. WIJDICKS, MD¹

¹ Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA

² Department of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

- N = 4
- Quadro agudo ou subagudo (5d-4m)
- 3 Plexopatia braquial
- 1 Radiculopatia torácicas e lombosagradas múltiplas
- Sem evidência de complicações pós-transplante

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Fisiopatologia

1. Infiltração directa por células neoplásicas
 - Extensão loco-regional
 - Invasão leptomeníngea
 - Infiltração do nervo - Neurolinfomatose
2. Mecanismos paraneoplásicos
3. Efeitos adversos do tratamento
4. **Complicações infecciosas ou metabólicas**

LINFOMA NÃO-HODGKIN

- Infiltração a partir de focos regionais de doença ou disseminação hematogénea
- Neurolinfomatose
- Neuropatias auto-imunes: CIDP
- Neuropatia axonal de predomínio distal (fases avançadas)
- Amiloidose sistémica
- Neuropatia associada com gamapatia monoclonal

LINFOMA DE HODGKIN

- Mecanismos auto-imunes
 - SGB
 - CIDP
 - Ganglioneuropatia auto-imunes (anti-Hu)
- Infecção pelo VZV

LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B INTRAVASCULAR/ LINFOMA ANGIOTRÓFICO/ANGIOENDOTELIOMATOSE MALIGNA

- Isquémia

AVC

+

Síndrome da cauda equina
Mononeuropatia



SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1 Peripheral nerve syndromes in lymphoma

Syndrome	N	IVL
Radiculopathy	+	+
Plexopathy	+	+
Mononeuropathy	+	+++
Peripheral neuropathy	+	asymmetric)
Motor neuropathy	+	—
GBS/CIDP	+	—
Sensory neuronopathy	+	—

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome; IVL, immunoglobulin light chain; N, number of cases; NH, nodular histiocytic lymphoma; P, plasmacytoma; S, systemic lymphoma; T, T-cell lymphoma; V, B-cell lymphoma.

Frequentemente manifestação inicial de linfoma

- VZV (3-10% dos doentes com linfoma)
Parésia zoster segmentar (5%)
- Infiltração neoplásica:
Radiculipatia
Poliradiculopatia
Síndrome cauda equina
Pode haver compressão medular associada ou extensão ao plexo contíguo

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1. Peripheral nerve syndromes in lymphoma.

Syndrome	NHL	HL	NL	LG	IVL
Radiculopathy	+++	—	+	+	+
Plexopathy	+++	+ (autoimmune)	+	+	+
Mononeuropathy	++	—	++	+++	+++
Peripheral neuropathy	+++	++ (autoimmune)	+++	++ (asymmetric)	++ (asymmetric)
Motor neuropathy	++	+	—	—	—
GBS/CIDP	+	++	++ (infiltrative, non-autoimmune)		—
Sensory neuronopathy	—	+	—	—	—

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome. HL, Hodgkin's lymphoma; IVL, intravascular LG, lymphomatoid granulomatosis; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NL, neurolymphomatosis.

- Infiltração por linfoma - NHL
- Auto-imune - NHL e HL
- Radioterapia

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Plexopatia maligna

- Início insidioso
- Dor é geralmente o sintoma de apresentação: continua, “ardor “ ou “queimadura”, associada a insónia e anorexia
- Sintomas dependem da topografia dos troncos (tronco inferior?) Síndrome de Horner no plexo braquial
- Pode haver disseminação às raízes e meninges e aos nervos periféricos
- RM: Massa adjacente ao plexo, espessamento dos troncos nervosos com hiposinal T1, hipersinal em T2 e STIR, captação de contraste

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Plexopatia imune

- Sintoma de apresentação ou em doentes já com linfoma conhecido
- Quadro clínico igual ao da plexopatia braquial idiopática

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Plexopatia r dica

- Menos dolorosa
- Latência > 6 meses
- Lentamente progressiva (sintomas sensitivos no início no plexo braquial e sintomas motores no plexo lombar)
- Plexo superior
- Linfedema no plexo braquial
- EMG: bloqueios de condução proximais, mioquimias
- MRI: Sem massas ou captação contraste. Perda de tecidos.
- FDG-PET

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1. Peripheral nerve syndromes in lymphoma.

Syndrome	NHL	HL	NL	LG	IVL
Radiculopathy	+++	—	+	+	+
Plexopathy	+++	+ (autoimmune)	+	+	+
Mononeuropathy	++	—	++	+++	+++
Peripheral neuropathy	+++	++ (autoimmune)	+++	++ (asymmetric)	++ (asymmetric)
Motor neuropathy	++	+	—	—	—
GBS/CIDP	+	++	++ (infiltrative, non-autoimmune)		—
Sensory neuronopathy	—	+	—	—	—

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome. HL, Hodgkin's lymphoma; IVL, intravascular LG, lymphomatoid granulomatosis; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NL, neurolymphomatosis.

- Infiltração nervo
- Auto-imune (sem anticorpos onconeuronais identificados) – SGB ou CIDP
- Vasculite
- Crioglobulinémia

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1. Peripheral nerve syndromes in lymphoma.

Syndrome	NHL	HL	NL	LG	IVL
Radiculopathy	+++	—	+	+	+
Plexopathy	+++	+ (autoimmune)	+	+	+
<u>Mononeuropathy</u>	++	—	++	+++	+++
Peripheral neuropathy	+++	++ (autoimmune)	+++	++ (asymmetric)	++ (asymmetric)
Motor neuropathy	++	+	—	—	—
GBS/CIDP	+	++	++ (infiltrative, non-autoimmune)		—
Sensory neuronopathy	—	+	—	—	—

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome. HL, Hodgkin's lymphoma; IVL, intravascular LG, lymphomatoid granulomatosis; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NL, neurolymphomatosis.

- Neurolinfomatose
- Infiltração do nervo por linfoma adjacente
- Vasculite
- Isquémia devido a linfoma intravascular
- Infecção herpética
- Crioglobulinémia

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1. Peripheral nerve syndromes in lymphoma.

Syndrome	NHL	HL	NL	LG	IVL
Radiculopathy	+++	—	+	+	+
Plexopathy	+++	+ (autoimmune)	+	+	+
Mononeuropathy	++	—	++	+++	+++
Peripheral neuropathy	+++	++ (autoimmune)	+++	++ (asymmetric)	++ (asymmetric)
Motor neuropathy	++	+	—	—	—

- Neuropatia motora subaguda
 - Autolimitada, com melhora ou estabilização (alguns com recuperação completa)
 - Degenerescência das células do corno anterior da medula, desmielinização segmentar das raízes e nervos proximais, infiltrado inflamatório
 - Causa: ? (infecção viral, radioterapia, paraneoplásico)
- Neuropatia motora multifocal
- ELA ou atrofia muscular progressiva
- Síndrome anti-HU (20% com sinais de 2º neurónio motor)

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Table 1. Peripheral nerve syndromes in lymphoma.

Syndrome	NHL	HL	NL	LG	IVL
Radiculopathy	+++	—	+	+	+
Plexopathy	+++	+ (autoimmune)	+	+	+
Mononeuropathy	++	—	++	+++	+++
Peripheral neuropathy	+++	++ (autoimmune)	+++	++ (asymmetric)	++ (asymmetric)
Motor neuropathy	++	+	—	—	—
GBS/CIDP	+	++	++ (infiltrative, non-autoimmune)		—
Sensory neuropathy	—	+	—	—	—

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome. HL, Hodgkin's lymphoma; IVL, intravascular LG, lymphomatoid granulomatosis; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NL, neurolymphomatosis.

- Anti-Hu na maioria dos doentes
 - Especificidade 99 e 82% de sensibilidade para o diagnóstico de tumor nos doentes com neuropatia sensitiva subaguda
- 24% associada outros quadros do SNC e SNP (disautonomia, neurónio motor, vasculite nervo)

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Nervos cranianos

NHL (infiltração da dura e nervos adjacentes)

Greenberg *et al*

1. Síndrome orbital
2. Síndrome parasellar
3. Síndrome da fossa média
4. Síndrome foramen jugular
5. Síndrome côndilo occipital

“Numb chin syndrome”

SÍNDROMAS ASSOCIADAS A LINFOMA

Síndromas de hiperexcitabilidade no nervo periférico

- Síndrome câibras-fasciculações, mioquimia ondulante, síndrome de actividade muscular continua, síndrome de Isaac, neuromiotonia, síndrome de Marvan
- 35% VGKC (80% timoma)
- Timoma (15%), SCLC, Doença de Hodgkin e plasmocitoma
- TT: Corticóides, IgEV, PE

CASO CLÍNICO 1

♂, 42 a

Linfoma de Burkitt

Linfoma folicular (gg inguinal)

- Jul 14: Transplante alogénico de MO de dador não relacionado

Dor lombar

Diminuição de força muscular proximal e
parestesias distais no MI dto

- Ago 14: Diarreia + vômitos
GVSD?

N { TC corpo
TC CE
TC coluna lombar
RM lombar

CASO CLÍNICO 1

EMG:

	Latência (ms)		Amplitude (mV)		Velocidade (m/s)		Onda F (ms) (frequência)	
	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq
Nervo Ciático Popliteu externo								
Abaixo colo do perônio	14,2	13,1						
Tornozelo	4,0	3,7	0,9	0,5	33,3	36,7		
Nervo Tibial posterior								
Tornozelo	6,1		0,4				63,3/67,6 100%	

CASO CLÍNICO 1

EMG:

	Latência (ms)		Amplitude (μ V)		Velocidade (m/s)	
	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq
Nervo Ciático popliteu externo						
Perna-dorso do pé	0	0	0	0	0	0
Nervo Safeno externo						
Perna-tornozelo	0		0		0	

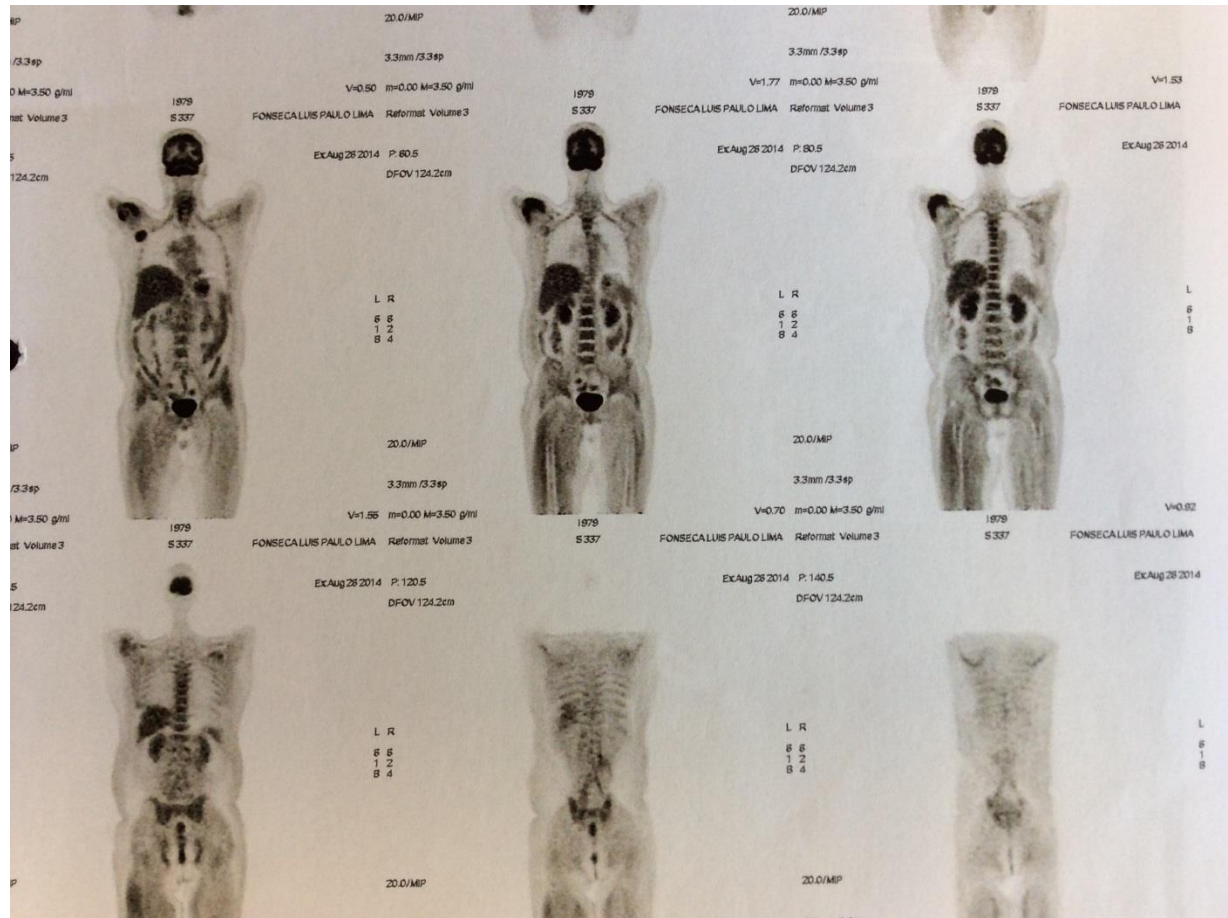
CASO CLÍNICO 1

PNP sensitivo motora axonal grave
Desinervação activa L2-L4

EMG:

Músculo	Actividade espontânea	Recrutamento	Morfologia
Psoas direito	++	0	-
Longo abdutor direito	++	0	--
Vasto interno direito	++	↓↓	Neurogénico
Tibial anterior direito	+++	↓↓↓	Neurogénico
Vasto interno esquerdo	0	N	N
Vasto externo esquerdo	0	N	N

CASO CLÍNICO 1



PET-TC (26 Ago 14):

- Alterações pós-traumática no ombro direito
- Aumento comparativo da captação em toda a coxa direita (miosite?)
- Lesão captantes na axila direita

CASO CLÍNICO 1

Radiculoplexopatia lombar
PNP axonal

?

- Neurolinfomatose
- GVHD
- Lesão aguda autoimune

Mu

ACUTE NEUROPATHIES AFTER PERIPHERAL BLOOD STEM CELL AND BONE MARROW TRANSPLANTATION

ALEJANDRO A. RABINSTEIN, MD,¹ ANGELA DISPENZIERI, MD,² IVANA N. MICALLEF, MD,²
DAVID J. INWARDS, MD,² MARK R. LITZOW, MD,² and EELCO F. M. WIJDIKS, MD¹

¹ Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA

² Department of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

LINFOMAS/LEUCÉMIAS

Granulomatose linfomatoide

Doença linfoproliferativa angiodestrutiva

Infecção EBV

Lesões cerebrais e pulmonares

Neuropatia mista

Leucémia linfocítica crônica

Polineuropatia infiltrativa (<1%) ou autoimune

Herpes Zoster

MACROGLOBULINÉMIA DE WALDENSTRÖM/LINFOMA LINFOPLASMOCITÁRIO

Doença maligna de células linfoplasmocitárias que segregam IgM.

- ♂, mediana 64 anos
 - Síndrome de hiperviscosidade
 - Linfadenopatia e hepatomegalia
 - Pico monoclonal IgM > 3g/dL, cadeia K
1. PNP (1/3) \approx MGUS IgM com Anti-MAG
 2. Mononeuropatia múltipla associada a crioglobulinas
 3. Amiloidose

TT: QT, rituximab, plamaferese, transplante autólogo de células estaminais

MIELOMA MÚLTIPLO

Proliferação maligna de plasmócitos derivados de um único clone

- ♂, mediana 70 anos, raça negra
- Plasmocitose MO > 10%
- Lesões ósseas líticas
- Proteína M no soro e/ou urina
- Susceptibilidade às infecções, anemia, hipercalcemia, alt coagulação, hiperviscosidade e sintomas neurológicos.



Tratamento:

Melfalam e transplante de células estaminais

Talidomida, bortezomib

MIELOMA MÚLTIPLO

Complicações mais frequentes:

- Infiltração vertebral com compressão radicular
- Efeitos tóxicos da medicação

1. Polineuropatia clinicamente evidente 5% (1/3 com alterações neurofisiológicas)

Polineuropatia axonal sensitivo-motora ou sensitiva simétrica

2. Amiloidose (20-40% dos casos)

3. Gamapatia monoclonal (IgM)

4. Complicação do TT (talidomida, bortezomib)

POEMS (POLINEUROPATIA, ORGANOMEGÁLICA, ENDOCRINOPATIA, PROTEÍNA M E ALTERAÇÕES CUTÂNEAS)

- Síndrome paraneoplásico raro
- $\frac{3}{4}$ Mieloma osteosclerótico, Síndrome de Castleman, discrasia de plasmócitos
- 90% proteína M IgG ou IgA associada a cadeias leves λ
- Critérios Major: Polineuropatia + Proteína monoclonal + lesões ósseas ou Doença de Castleman ou VEGF
- Critérios minor: organomegalia, endocrinopatia (impotência, ginecomastia, amenorreia) , alterações cutâneas (hiperpigmentação cutânea, aumento da espessura da pele) , edema da papilar, sobrecarga de volume extravascular (edema, ascite, derrame pleural), trombocitose

POEMS (POLINEUROPATIA, ORGANOMEGÁLICA, ENDOCRINOPATIA, PROTEINA M E ALTERAÇÕES CUTÂNEAS)

≈ CIDP grave

- Idade mais precoce, maioria homens
- EMG: desmielinização focal associada a lesão axonal
- ↓ MNCV prox >distal
- Bloq de condução são raros
- Lesão axonal grave
- LCR: proteinorraquia elevada
- Irradiação de lesão osteoesclerótica isolada
- Melfalam em alta dose ± transplante autólogo de cels estaminais se doença sistémica
- QT, corticóides
- 2/3 Tratamento resulta na melhoria da PNP (Rudnicki, 2005)

AMILOIDOSE

Deposição extracelular de cadeias leves ou fragmentos de cadeias leves de Ig (AL)

1. PNP sensitiva ou sensitivo motora (17%) com envolvimento predominante das pequenas fibras (dor, sintomas autonómicos)
 2. STC (25%)
 3. Macroglossia, purpura periorbitária, síndrome nefrótico, insuf cardíaca congestiva, hepatomegália
- Proteína monoclonal identificada em 90% (IgG ou IgA λ)
 - Diagnóstico histológico
 - TT: QT, transplante de células estaminais autólogo
 - Morte devido a complicações sistémicas

CRIOGLOBULINÉMIA

Imunoglobulinas que precipitam reversivelmente com o frio

- Tipo 1: IgM, IgG, IgA ou cadeias leves monoclonais
- Tipo 2: Mistas com uma imunoglobulina monoclonal
- Tipo3: Ig policlonais

CRIOGLOBULINÉMIA

Neuropatia periférica (37-57%)

Neuropatia sensitivo motora ou sensitiva dolorosa
Mononeuropatia múltipla

Síndrome de Raynaud, alterações renais e cutâneas

EMG: Lesão axonal

Biopsia de nervo: Vasculite

TT: corticóides ± ciclofosfamida, plasmaferese

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

10% dos doente com neuropatia têm gamapatia monoclonal

- **1/3: Doença maligna**
 - Mieloma múltiplo
 - Plasmocitoma
 - Doença linfoproliferativa maligna
 - Macroglobulinémia de Waldenstrom
 - Linfoma maligno
 - Leucémia linfocítica crónica
 - Amiloidose primária (AL)
 - Doença de cadeia pesadas
- **2/3 MGUS**
 - Risco de desenvolver neoplasia maligna é de 1%/ano

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

Table 22.2 Investigation of a paraprotein.

The following should be considered in patients with a paraprotein.

- (a) Serum immunofixation electrophoresis
- (b) Physical examination for peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, macroglossia, and signs of POEMS syndrome (see page 354)
- (c) Full blood count, renal and liver function, calcium, phosphate, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, uric acid, beta 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, rheumatoid factor, serum cryoglobulins
- (d) Total immunoglobulin (Ig)G, IgA, IgM concentrations
- (e) Serum free light chains
- (f) Random urine collection for the detection of Bence-Jones protein (free light chains), and, if positive, 24-h urine collection for protein quantification
- (g) Radiographic X-ray skeletal survey (including skull, pelvis, spine, ribs, long bones) to look for lytic or sclerotic lesions. Part or all of this may be replaced by CT, which is more sensitive but involves greater radiation exposure except where low-dose whole body CT is available. If the index of suspicion is high, CT and/or MRI of the spine, pelvis or whole body, and perhaps whole body FDG-PET/CT, may be considered
- (h) Ultrasound or CT of chest, abdomen, and pelvis (to detect lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or malignancy)
- (i) Serum VEGF levels if POEMS syndrome suspected
- (j) Consultation with a haematologist and consideration of bone marrow examination

Hadden RDM *et al.* Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. European Handbook of Neurological Management. 2011.

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

Classificação com base na classe de Ig

- Diferente fenótipo clínico
- Ac patogénicos
- Relação com PNP
- Resposta ao tratamento

Hadden RDM *et al.* Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. European Handbook of Neurological Management. 2011.

Table 22.3 Definition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

-
- A IgM-MGUS is defined by the presence of both of the following:
- (a) No lymphoplasmacytic infiltration on bone marrow biopsy, or equivocal infiltration with negative phenotypic studies
 - (b) No signs or symptoms suggesting tumour infiltration (e.g. constitutional symptoms, hyperviscosity syndrome, organomegaly)
- B IgG or IgA-MGUS is defined by the presence of all of the following:
- 1 Serum monoclonal component ≤ 30 g/L
 - 2 Bence-Jones proteinuria ≤ 1 g/24h
 - 3 No lytic or sclerotic lesions in bone
 - 4 No anaemia, hypercalcaemia, or chronic renal insufficiency
 - 5 Bone marrow plasma cell infiltration $< 10\%$
-

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

IgM

1. PNP crónica, lentamente progressiva, distal: DADS
(Distal acquired demyelinating symetric neuropathy)

- Predomínio sintomas sensitivos (ataxia)
- Tremor
- Pouca ou nenhuma fraqueza muscular
- > ♂
- Ac anti-MAG (50%), IgM anti-GM1, anti-sulfatideos

2. Alguns doentes com fenótipo mais típico de PNP
IgG/IgA

3. Mononeuropatia motora

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

IgM

Table 22.4 Electrophysiological features associated with IgM PDN.

-
- (a) Uniform symmetrical reduction of conduction velocities; more severe sensory than motor involvement
 - (b) Disproportionately prolonged distal motor latency (DML). This may be quantified as terminal latency index (defined as distal distance/[motor conduction velocity x DML]; i.e. 'distal velocity'/intermediate segment velocity') ≤ 0.25
 - (c) Absent sural potential (i.e. less likely to have the 'abnormal median, normal sural' sensory action potential pattern)
 - (d) Partial motor conduction block (i.e. proximal/distal CMAP amplitude ratio < 0.5) and marked distal CMAP dispersion are very rare
-

Hadden RDM *et al.* Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. European Handbook of Neurological Management. 2011.

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

IgM

Recommendations

Treatment of IgM PDN

- 1 In patients without significant disability or haematological reason for treatment, there is no evidence that immunosuppressive or immunomodulatory treatment is beneficial. Patients may be offered symptomatic treatment for tremor and paraesthesiae, and reassurance that symptoms are unlikely to worsen significantly for years.
- 2 In patients with significant chronic or progressive disability, immunosuppressive or immunomodulatory treatment may be considered, although none is of proven efficacy, and there is no consensus on which treatment to use first. IVIg or PE may be considered, especially in patients with rapid worsening or clinically similar to typical CIDP, although any benefit may be only short term and repeated treatments may be required. In attempts to achieve longer-term benefit (or in patients unresponsive to IVIg or plasma exchange), clinicians have used rituximab, cyclophosphamide with prednisolone, fludarabine, and chlorambucil. All remain unproven and all have risks which must be balanced against any possible benefits.
- 3 More research on pathogenesis and treatment is needed.

Hadden RDM *et al.* Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. European Handbook of Neurological Management. 2011.

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

CANOMAD

Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, IgM monoclonal gammopathy, cold agglutinins and Disialoganglioside (IgM anti-ganglioside GD1b/GQ1b)

≈ Síndrome Miller-Fisher

EMG com alterações desmielinizantes e axonais

- Raro
- IgM anti diasialosyl-gangliosideos
- Neuropatia atáxica crônica, arreflexica
- Oftalmoparesia recorrente ou fixa

GAMAPATIAS MONOCLONAIS

IgG/IgA

1. CIDP

- Fraqueza muscular proximal e distal
- Alterações sensitivas
- Progressão mais rápida
- Sem Ac associados

2. Alguns casos com fenótipo IgM

3. Polineuropatia axonal

Tratamento \approx CIDP idiopática

ANEMIAS

- Anemia megaloblástica

Défice de vitamina B12

neuropatia periférica ± mielopatia

encefalopatia, neuropatia óptica

Sem relação com a gravidade de anemia

- Anemia ferropénica

Síndrome de pernas inquietas

- Talassémias

Compressão radicular devido à hipertrofia da MO

CASO CLÍNICO 2

♀, 33 a

1998: Linfoma de Hodgkin em remissão: QT e RT

2000: Anemia hemolítica auto-imune: esplenectomia

2007: PTI (Prednisolona, IgEV)

Mar 2014: Recaída PTI: ø resposta Prednisolona + eltrombopag, IgEV

Diminuição de FM proximal

Desmame progressivo dos corticoides que foi interrompido por agravamento hematológico

Set 2014: Anemia Hemolítica

Tetraparésia simétrica, flácida, proximal (grau 2-3) e distal (grau 4). ROTS abolidos, alteração de sensibilidade postural

CASO CLÍNICO 2

	Latência (ms)		Amplitude (mV)		Velocidade (m/s)		Onda F (ms)	
	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq
Nervo Ciático Popliteu externo								
Colo do perónio	23,7							
Tornozelo	14,2	0	0,1	0	31,6	0	0	0
Nervo Tibial posterior								
Tornozelos	0		0		0			
Nervo Mediano								
Cotovelo	23,3							
Punho	16,7		3,7		31,8		54,6/68,3 (80%)	
Nervo Cubital								
Cotovelo	16,4	12,4						
Punho	8,2	7,9	3,0	2,5	25,6	42,2	54,5/64,3 (100%)	55,3/57,8 (70%)

CASO CLÍNICO 2

CIDP

	Latência (ms)		Amplitude (µV)		Velocidade (m/s)	
	Dta	Esq	Dta	Esq	Dta	Esq
Nervo Ciático popliteu externo						
Perna-dorso do pé	2,4	2,6	18	11	56,2	53,8
Nervo Safeno externo						
Perna-tornozelo	1,8		15		53,1	
Nervo Mediano						
Punho- dedo III	0		0		0	
Nervo cubital						
Punho-dedo V	2,4		7,7		47,9	
Nervo Radial						
Punho-dedo I		1,5		24		56,7

EMG: Sem actividade espontânea, traçados ricos com discreto aumento da polifasia

CASO CLÍNICO 2

Imunofixação: Sem bandas monoclonais

Estudo auto-imunidade: N

TC Corpo: Sem alterações significativas

Mielograma: Sem células do parênquima medular

1. PE

2. Ciclofosfamida

Clinicamente sem melhoria

Instabilidade hemodinâmica

TEP?

ANEMIAS

Síndrome de Evans

- Anemia hemolítica e trombocitopénia
- Desregulação imune
- Ac policlonais

+

CIDP

Doenças independentes com mesma fisiopatologia

Refractária à TT imunomoduladora habitual

Resposta ao Rituximab

ANEMIAS

Neuroacantocitose

Doenças genéticas raras (1-5:10000000)
Acanthocitose

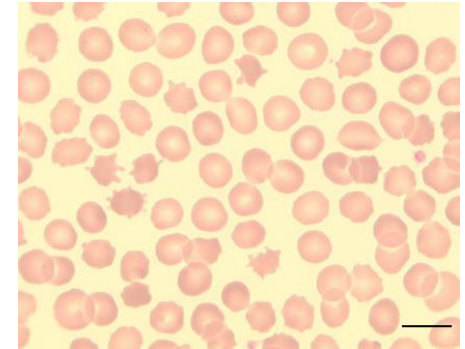


Table 1 Neuroacanthocytosis syndromes

Core neuroacanthocytosis syndromes	Neuroacanthocytosis with lipoprotein disorders	Acanthocytosis in systemic diseases where neurological findings may also be present
Chorea-acanthocytosis (ChAc)	Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)	Severe malnutrition (e.g. anorexia nervosa)
McLeod syndrome (MLS)	Familial hypobetalipoproteinemia	Cancers, sarcoma
Huntington's disease-like 2 (HDL2)	Anderson disease	Thyroid disorders, myxoedema
Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN)	Atypical Wolman disease	Splenectomy
		Liver cirrhosis, hepatic encephalopathy
		MELAS
		Psoriasis
		Eales' disease (angiopathia retinae juvenilis)

MELAS, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.

Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68.

ANEMIAS

Neuroacantocitose

“Core NA syndromes”

Table 2 Comparative Features

Disorder	ChAc	MLS	HDL2	PKAN
Gene	<i>VPS13A</i>	<i>XK</i>	<i>JPH3</i>	<i>PANK2</i>
Protein	Chorein	XK protein	Junctophilin-3	Panthothenate kinase 2
Inheritance	Autosomal recessive	X-linked	Autosomal	Autosomal recessive
<p>EMG: Neuropatia sensitivo-motora axonal</p> <p>Músculo: Alterações neurogénicas e miopáticas variáveis (MLS)</p>				
Chorea	+++	+++	+++	+++
Other movement disorders	Feeding and gait dystonia, tongue and lip biting, parkinsonism	Vocalizations	Dystonia, parkinsonism	Dystonia, parkinsonism, spasticity
Seizures	Generalized, partial-complex	Generalized	None	None
Neuromuscular manifestations	Areflexia, weakness, atrophy	Areflexia, weakness, atrophy	None	None
Cardiac manifestations	None	Atrial fibrillation, malignant arrhythmias, dilative cardiomyopathy	None	None

Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68.

ANEMIAS

Neuroacantocitose

Doenças com diminuição da lipoproteínas

Défice de absorção de vitamina E



- Neuropatia periférica
- Ataxia sensorial

Degenerescência dos cordões posteriores

Lewis SL (ed). Neurological Disorders due to Systemic Disease. John Wiley & Sons, Chicago. 2012

Tomita M, *et al.* Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; 136; 2563–2578.

Knecht H, Baumberger M, Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology*. 2004; 4:730-2.

Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6:75–86.

Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve*. 2005 Mar;31(3):301-13.

Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68.

Rudnickia SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 18:598–603.

Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, *et al.* Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013;136:2563-78.

Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):214-23. doi: 10.1002/ajh.23644.

Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:598-603.

Kraus PD, Wolff D, Grauer O, *et al* Muscle cramps and neuropathies in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44922.